UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série Etat n° 25

1° CONTRIBUTION A L'ÉTUDE des Acides β Amino *n*-Butyrique et β Amino *n*-Valérique

2° PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

Docteur en Pharmacie

(DOCTORAT D'ÉTAT)

présentée et soutenue le janvier 1948

par

Pierre FUSIER

Pharmacien

Licencié es-Sciences
Diplômé de Microbiologie-Sérologie
et de Chimie Biologique
de la Faculté de Pharmacie de Paris

JURY { MM. M. SOMMELET, *Président.*
R. CHARONNAT, *Professeur.*
J.-A. GAUTIER, *Maître de Conférences.*

IMPRIMERIE DAVY
53, RUE DE LA PROCESSION, PARIS

1948

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série Etat n° 25

Iº CONTRIBUTION A L'ÉTUDE des Acides β Amino *n*-Butyrique et β Amino *n*-Valérique

2º PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

Docteur en Pharmacie

(DOCTORAT D'ÉTAT)

présentée et soutenue le janvier 1948

par

Pierre FUSIER

Pharmacien

Licencié es-Sciences
Diplômé de Microbiologie-Sérologie
et de Chimie Biologique
de la Faculté de Pharmacie de Paris

JURY { MM. M. SOMMELET, *Président.*
R. CHARONNAT, *Professeur.*
J.-A. GAUTIER, *Maître de Conférences.*

IMPRIMERIE DAVY
53, RUE DE LA PROCESSION, PARIS

1948

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION :

MM. René FABRE, *Doyen*, ✻, ⁂ I.
Marcel SOMMELET, *Assesseur*, ✻, ⁂ I.
H.-J. LIONNET, *Secrétaire*, ✻, ⁂ I.

PROFESSEURS :

MM. SOMMELET, ✻, ⁂ I.	Chimie organique.
FABRE, ✻, ⁂ I.	Toxicologie.
PICON, ✻, ⁂ I.	Chimie minérale.
DELABY, ✻, ⁂ I.	Pharmacie chimique.
MASCRE, ✻, ⁂ I.	Botanique.
SARTORY, C. ✻, ⁂ I.	Microbiologie.
FLEURY, ✻, ⁂ I.	Chimie biologique.
JANOT, ⁂ I.	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, ⁂ I.	Chimie analytique.
VALETTE, ⁂ I.	Zoologie appliquée.
BEDEL, ✻, ⁂ I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
GUILLOT	Physique.
RAOUL	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✻, ⁂ I.

Professeurs honoraires :

MM. DELEPINE, O. ✻, ⁂ I. et LEBEAU, O. ✻, ⁂ I., Membres de l'Institut.
PERROT, C. ✻, ⁂ I., COUTIÈRE, O. ✻, ⁂ I., BOUGAULT, O. ✻, ⁂ I., LUTZ, ✻, ⁂ I., GORIS, O. ✻, ⁂ I., HÉRISSEY, O. ✻, ⁂ I., LAUNOY, O. ✻, ⁂ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES :

MM. GAUTIER, ⁂ I.	Sciences physiques et chimiques.
DOMANGE, ⁂ I.	Sciences physiques et chimiques.
CRETE	Sciences naturelles.
COURTOIS	Sciences physiques et chimiques.
MORETTE	Hydrologie et hygiène.
Mlle LAMBIN, ⁂ I.	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES :

MM. CORRIEZ, ⁂ I.	Physique.
HARISPE, travaux pratiques de 1re année	Chimie générale et pharmaceutique.
CAVIER	Micrographie.
N.	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.
N., travaux pratiques de 2e et 3e années	Chimie analytique.
N.	Microbiologie.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ⁂ I.

Bibliothécaire : Mlle LAVAUD, ⁂ A.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON MAITRE

M. le Professeur M. SOMMELET

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-chef honoraire des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma
profonde reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES β AMINO *n*-BUTYRIQUE ET β AMINO *n*-VALÉRIQUE

INTRODUCTION

L'hydrogénation catalytique d'une liaison éthylénique s'effectue, en général, d'une façon aisée, à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique. On peut cependant observer, en rapport avec la structure de la molécule étudiée, des différences notables dans cette facilité d'hydrogénation.

C'est ainsi que les liaisons terminales du type vinylique $-CH=CH_2$ s'hydrogènent très rapidement à une vitesse qui reste sensiblement constante pendant tout le cours de l'hydrogénation (1), tandis que la fixation d'hydrogène sur la liaison éthylénique ordinaire : $R-CH=CH-R$ s'effectue déjà avec une vitesse moins grande, qui décroît vers la fin de la la réaction (2).

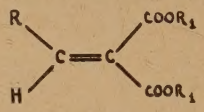
Dès qu'il s'agit de composés éthyléniques trisubstitués ou tétrasubstitués :

l'hydrogénation se produit beaucoup moins aisément. On a cherché à donner une explication à ce comportement de la liaison éthylénique vis-à-vis de l'hydrogène, en faisant appel à l'encombrement spatial des radicaux attachés aux atomes de carbone doublement liés, qui gênent l'accès des molécules d'hydrogène. Pour arriver à hydrogéner de telles molécules, dans lesquelles la double liaison est « stériquement protégée »,

il est nécessaire d'utiliser des températures et des pressions élevées. C'est ainsi que DURLAND et ADKINS (3) ont montré que la fixation d'hydrogène sur le dodécahydro-phénanthrène :

ne se produit qu'à la température de 240° et sous une pression de 200 atmosphères.

Cependant, cette manière de voir ne semble pas valable pour tous les cas. Par exemple, la présence de substituants carbonylés sur le carbone doublement lié n'empêche pas l'hydrogénation : les acides alcoylidène-maloniques, de formule :



(avec R = H, CH_3, C_3H_7, $C_6H_5 — CH_2$...), conduisent aisément aux composés saturés correspondants, par hydrogénation catalytique à la température ordinaire (4).

Il est apparu nécessaire d'introduire une considération nouvelle : celle de l'activation de la double liaison (5), dépendant uniquement de la nature des groupements rattachés aux atomes de carbone éthyléniques, sans faire état de leur volume spatial.

Nous montrerons plus loin que cette activation peut, dans certains cas, se traduire par une « localisation » de cette double liaison.

Ainsi l'empêchement stérique n'intervient pas seul et la facilité avec laquelle se fixe l'hydrogène est fonction de la résultante des deux facteurs : empêchement stérique et activation ou « localisation » de la double liaison. Il est donc difficile de prévoir « à priori » si l'hydrogénation de telle ou telle molécule s'effectuera rapidement, tant qu'on ne connaîtra pas exactement la part qu'y prend chacun de ces facteurs.

Les expériences que nous avons effectuées viennent confirmer cette double participation : nous nous étions proposé d'obtenir le β amino *n*-butyrate d'éthyle par hydrogénation catalytique de l'ester β aminocrotonique :

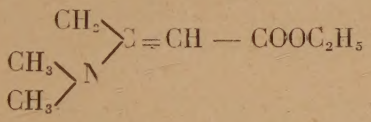
$$\begin{matrix} CH_3 \\ NH_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CH - COOC_2H_5$$

Cette expérience avait déjà été pratiquée sans résultat en 1932 par M. Decombe (6) ; ce dernier rendait compte de l'échec de sa tentative de la façon suivante :

« Les 2 formes de l'ester β aminocrotonique (F = 32° ou « F = 18°) sont complètement irréductibles par les méthodes « catalytiques, quel que soit le catalyseur utilisé (noir de pla- « tine, platine ou palladium colloïdal, oxyde de platine « d'Adams). »

Nous avons essayé d'hydrogéner cet ester dans les conditions réalisées dans l'expérience de M. Decombe et nous n'avons, de même, obtenu aucun résultat positif. Mais, en faisant varier les conditions de l'hydrogénation, c'est-à-dire en opérant à température plus élevée et sous pression, nous avons montré que l'ester β aminocrotonique conduisait facilement à l'ester saturé correspondant.

Par ailleurs, un dérivé substitué à l'azote, comme l'ester β diméthylaminocrotonique :



s'hydrogène à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique avec la plus grande facilité : ici encore, l'hypothèse de l'empêchement stérique doit être écartée.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de la substitution à l'azote de divers radicaux sur la vitesse de la catalyse et nous avons examiné dans ce même domaine le comportement relatif des esters β monométhyl-, monophényl-, monobenzyl-, diméthyl- et diéthylaminocrotoniques.

D'autre part, nous avons pu obtenir directement l'ester β amino *n*-butyrique par hydrogénation de l'acétylacétate d'éthyle en milieu ammoniacal ; nous avons appliqué cette méthode à la synthèse de l'ester β amino *n*-valérique.

*
* *

La partie expérimentale de notre travail se résume comme suit :

I. — Préparation de l'ester β amino *n*-butyrique et de quelques esters N- substitués qui en dérivent, par hydrogénation des esters β aminocrotoniques correspondants.
Obtention de différents acides β aminés.

II. — Etude de l'influence de la nature de la substitution en position β sur la vitesse de l'hydrogénation catalytique de la liaison du type crotonique.

III. — Préparation de l'ester β amino *n*-valérique. Obtention de l'acide β aminé.

*
* *

Avant d'aborder l'exposé même de notre travail, nous tenons à exprimer à notre Maître, M. le Professeur Sommelet, l'hommage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a réservé dans son laboratoire et l'expression de notre profonde admiration pour les judicieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Que M. le Professeur Charonnat, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, et M. J.-A. Gautier, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, pharmacien-chef des hôpitaux psychiâtriques de la Seine, qui ont bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse, trouvent ici l'assurance de notre vive gratitude.

Enfin, il nous est particulièrement agréable d'apporter ici à Mme J.-V. Harispe, assistante de la Chaire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Paris, l'expression de nos sentiments reconnaissants pour l'aide précieuse et les conseils qu'elle n'a cessé de nous donner au cours de l'élaboration de ce travail.

Nous tenons aussi à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique de l'aide matérielle qu'il nous a généreusement accordée.

CHAPITRE I

ACIDE β AMINO *n*-BUTYRIQUE

Les modes d'obtention de l'acide β amino *n*-butyrique peuvent être résumés ainsi :

1° Fixation d'ammoniac sur l'acide crotonique et ses esters.

2° Réduction de l'oxime, de l'acétylhydrazone ou de la phénylhydrazone de l'acétylacétate d'éthyle.

3° Dégradation de l'amide β méthylsuccinique par l'hypobromite de potassium.

4° Oxydation chromique de divers composés hétérocycliques azotés.

1° Action de l'ammoniac sur les dérivés crotoniques.

A. Acide crotonique : L'acide β amino-*n*-butyrique a été obtenu pour la première fois en 1888 par Engel (7). Il le préparait par fixation directe de l'ammoniac sur la double liaison de l'acide crotonique :

$$CH_3 - CH = CH - COOH + NH_3 \rightarrow CH_3 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOH$$

Cette méthode fut reprise par Fischer et Roeder (8), puis par Curtius (9), qui précisèrent la technique de la préparation.

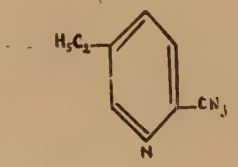
Cependant, Stadnikow (10) montra, qu'à côté de l'acide β amino *n*-butyrique, il apparaissait dans cette réaction l'amine secondaire ou acide ββ'aminodibutyrique ou (di-β carboxyisopropyl) amine :

$$HN\left(\begin{array}{l} CH(CH_3) - CH_2 - COOH \\ CH(CH_3) - CH_2 - COOH \end{array}\right)$$

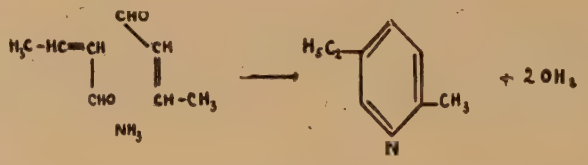
Il caractérisa ces deux composés par leur estérification et l'isolement par distillation des esters obtenus.

Quelques années plus tard, Fischer et Scheibler (11) montrèrent que, par chauffage en vase clos à 130-140° de l'acide crotonique avec une solution aqueuse saturée à froid de gaz ammoniac, il se forme principalement l'acide β amino *n*-butyrique. Dans ces conditions d'expérience, l'amine secondaire ou acide ββ' aminodibutyrique redonne en grande partie l'amine primaire.

Signalons que l'action de températures plus élevées (230°) conduit à un dérivé pyridinique, la méthyl-2 éthyl-5 pyridine :



La formation de ce composé s'expliquerait en admettant une scission de la double liaison crotonique avec libération d'acétaldéhyde. Cette dernière se condenserait ensuite sur elle-même, par un phénomène de crotonisation, pour donner, en présence d'ammoniac, par cyclisation, la méthyl-2 éthyl-5 pyridine (12) :



B. Ester crotonique : Philippi et Spenner (13) obtinrent un rendement de 75 % en ester β aminé en chauffant à 105-110° pendant 7 heures le crotonate d'éthyle avec une solution d'ammoniac dans l'alcool absolu.

A la température ordinaire, par action de l'ammoniaque aqueuse sur l'ester crotonique pendant 100 heures, Philippi et Galter (14) isolèrent l'ester β amino *n*-butyrique, avec un rendement de 55 %.

Morsch (15) reprit l'étude de cette réaction, en se préoccupant de l'influence du temps de contact et de la température et montra que l'on pouvait obtenir 3 composés différents :

1) l'amine primaire ou ester β amino *n*-butyrique,
2) l'amine secondaire ou ester ββ' aminodibutyrique,
3) l'amide β amino *n*-butyrique :

$$CH_3 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - CONH_2,$$

résultant de l'amidification de la fonction ester.

Le rendement maximum obtenu en amine primaire est de 70 % ; la teneur en amine secondaire peut atteindre 27 %. Dans tous les cas, on trouve l'amide β amino *n*-butyrique, que Morsch caractérisa à l'état de chloroplatinate.

2° — A partir de l'acétylacétate d'éthyle :

A. Oxime : On sait que la réduction des oximes conduit généralement aux amines primaires correspondantes avec de bons rendements (16). Cependant, dans le cas de l'oxime de l'acétylacétate d'éthyle :

$$CH_3 - C(=N-OH) - CH_2 - COOC_2H_5$$

l'hydrogénation catalytique en présence de palladium n'a pas permis à Gulewitsch (17) d'obtenir l'ester β aminé correspondant.

Par contre la réduction électrolytique de cette même oxime donne l'acide β amino *n*-butyrique. Cette méthode a été utilisée par Anziegin et Gulewitsch (18), qui indiquèrent un rendement de 61 %, en isolant l'aminoacide sous forme de son sel de cuivre.

B — Hydrazones : L'acide β aminé a pu être obtenu également par réduction à l'amalgame d'aluminium de la phénylhydrazone (19) ou de l'acétylhydrazone (20) de l'acétylacétate d'éthyle.

Les rendements, calculés à partir des hydrazones, se montent dans les 2 cas à 50-55 %.

3° — A partir de l'amide β méthylsuccinique :

Weidel et Roithner (21) ont montré que l'action d'une solution d'hypobromite de potassium sur l'amide β méthylsuccinique :

$$CH_3 - CH(CONH_2) - CH_2 - CONH_2$$

conduit au β méthyl β lactylurée :

$$CH_3 - CH(NH - CO) - CH_2 - CO - NH$$

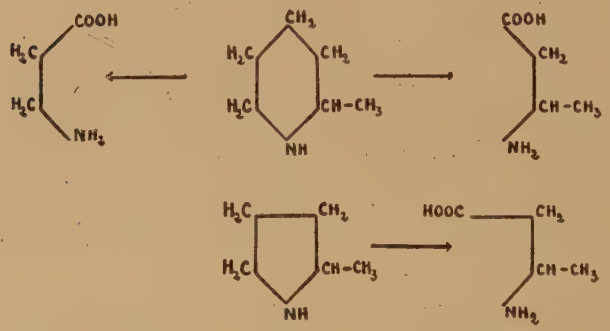
Ce composé, par hydrolyse chlorhydrique, donne le chlorhydrate de l'acide β amino *n*-butyrique.

4° — A partir de divers composés hétérocycliques azotés :

Tandis que la dégradation de la pipéridine par oxydation chromique donne la β alanine ou acide β aminopropionique, ce même composé se retrouve à côté de l'acide β amino *n*-butyrique, si l'on applique cette méthode d'oxydation à l'α méthylpipéridine ou α pipécoline (22).

Dans des conditions identiques, l'α méthylpyrrolidine conduit à l'acide β amino *n*-butyrique (23).

Les schémas (I) et (II) reproduisent ces diverses réactions :



La préparation de l'acide β amino *n*-butyrique par les différentes méthodes que nous venons d'exposer se révèle particulièrement difficile et ceci pour plusieurs raisons :

1) difficulté d'obtention de certaines matières premières comme l'oxime, les acétyl- et phénylhydrazones de l'ester acétylacétique ;

2) apparition de réactions parasites qui rendent nécessaire la purification de l'acide aminé et abaissent, d'une façon sensible, les rendements : les nombreux travaux concernant l'action de l'ammoniac sur les composés crotoniques en sont le témoignage.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nous avons préparé l'ester β amino *n*-butyrique et ses dérivés substitués à l'azote par hydrogénation de l'ester β aminocrotonique et des dérivés substitués à l'azote qui en dérivent.

Cette méthode est intéressante en raison, d'une part, de la facilité d'obtention des esters aminocrotoniques et, d'autre part, des bons rendements fournis par l'hydrogénation.

Nous avons également effectué l'hydrogénation de l'acétylacétate d'éthyle en milieu ammoniacal et constaté que, contrairement à l'affirmation de quelques auteurs, on peut passer directement de l'ester β cétonique à l'ester β aminé correspondant.

Nous décrirons tout d'abord la préparation des esters β aminocrotoniques utilisés, en indiquant les améliorations que nous avons apportées aux procédés déjà connus.

I

PRÉPARATION DES ESTERS β AMINOCROTONIQUES

β AMINOCROTONATE D'ÉTHYLE :

$$\begin{matrix} CH_3 \\ NH_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CH - COOC_2H_5$$

Si l'on sature de gaz ammoniac sec l'ester acétylacétique pur ou en solution dans l'éther anhydre, à une température voisine de 0°, un précipité se forme dans le mélange.

Des études entreprises sur cette réaction par de nombreux savants (24), il résulte que le produit précipité est un composé d'addition de l'ammoniac à l'ester β cétonique, de formule :

$$CH_3 - \overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}} - CH_2 - COOC_2H_5.$$
$$\qquad\quad NH_2$$

Si on laisse le mélange revenir à la température ordinaire, les cristaux se dissolvent en totalité et la solution se trouble avec séparation d'eau. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on élimine l'éther par distillation. Par rectification, on isole l'ester β aminocrotonique, qui bout à 97-98° sous 13 mm.

En effectuant la réaction dans ces conditions, on obtient des rendements de 75 à 80 % en ester (25), une certaine quantité d'acétylacétate d'éthyle échappant à la réaction.

Nous avons réussi à rendre la transformation quantitative en opérant dans les conditions suivantes :

Nous avons abandonné pendant 24 heures, en vase clos et à la température ordinaire, 26 g. d'acétylacétate d'éthyle et 100 cm³ d'alcool éthylique saturé à 0° de gaz ammoniac sec. Après élimination de l'alcool par évaporation sous pression réduite, on obtient, par distillation, 25,5 g. d'ester β aminocrotonique distillant à 100° sous 16 mm., soit un rendement pratiquement quantitatif. Le composé fond à 18° (bain de mercure).

La présence d'alcool absolu dans cette réaction permet donc une transformation totale de l'ester β cétonique en aminoester éthylénique correspondant. Le rôle joué par ce solvant est double : tout en permettant de mettre en œuvre une forte concentration en ammoniac, il déplace l'équilibre de la réaction vers la formation de l'aminoester, en s'emparant de l'eau qui résulte de la condensation :

$$CH_3 - CO - CH_2 - COOC_2H_5 + NH_3 \rightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ NH_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CH - COOC_2H_5 + OH_2.$$

Le composé que l'on obtient peut s'écrire sous les 2 formes : iminoester et aminoester.

$$CH_3 - \underset{\underset{NH}{\|}}{C} - CH_2 - COOC_2H_5 \qquad CH_3 - \underset{\underset{NH_2}{|}}{C} = CH - COOC_2H_5$$

cette dernière impliquant la possibilité d'une isomérie cis-trans, ce qui correspond en définitive à l'existence de 3 composés différents. Or, il n'a pu être isolé que 2 formes, l'une fondant à 18°, l'autre à 32°.

Le passage facile d'une forme à l'autre par action de la chaleur, les déterminations réfractométriques effectuées par Auwers et Susemihl (26) et l'étude des spectres d'absorption dans l'ultra-violet (27) tendent à faire penser que c'est la forme aminocrotonique qui prédomine (isomères cis-trans).

β MÉTHYLAMINOCROTONATE D'ÉTHYLE :

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2 - NH \end{matrix}\!\!>\!C = CH - COOC_2H_5$$

En ajoutant à de l'acétylacétate d'éthyle, refroidi dans la glace, une solution alcoolique concentrée de monométhylamine (1,5 fois la quantité théorique), le mélange se prend rapidement en une masse cristalline, qui se redissout peu à peu. Après quelques heures de contact, on élimine l'alcool et on distille sous vide : liquide incolore, bouillant à 109° sous 17 mm. Les rendements sont théoriques. (Kuckert (28), par action d'un courant de méthylamine sur l'ester β cétonique, obtenait ce même composé. $Eb_{30} = 133°$).

β DIMÉTHYLAMINOCROTONATE D'ÉTHYLE :

$$(CH_3)_2N \diagdown \overset{CH_3}{\diagup} C = CH - COOC_2H_5$$

Nous avons obtenu, d'une façon identique, par action d'une solution alcoolique de diméthylamine sur l'ester β cétonique, maintenue pendant 24 heures, l'ester β diméthylaminocrotonique : $Eb_{13} = 127°$.

β DIÉTHYLAMINOCROTONATE D'ÉTHYLE :

$$(C_2H_5)_2N \diagdown \overset{CH_3}{\diagup} C = CH - COOC_2H_5$$

Kuckert (28) et M. Decombe (29) l'ont préparé par contact de la diéthylamine avec l'ester β cétonique maintenu pendant 3 à 4 semaines. La réaction est très lente.

Nous avons pu l'accélérer par addition d'alcool absolu et nous avons obtenu, après 15 jours de contact, un rendement de 75 % en ester β diéthylaminocrotonique distillant à 144° sous 16 mm.

β PHÉNYLAMINOCROTONATE D'ÉTHYLE :

$$C_6H_5 - NH \diagdown \overset{CH_3}{\diagup} C = CH - COOC_2H_5$$

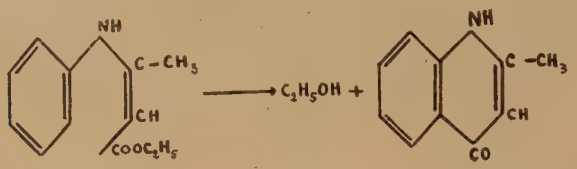
Nous avons suivi la technique de Knorr (30) : nous avons chauffé pendant quelques heures au bain-marie un mélange équimoléculaire d'acétylacétate d'éthyle et d'aniline, puis nous l'avons abandonné pendant 24 heures à la température ordinaire.

Il est nécessaire de distiller l'ester sous un très bon vide : il bout à 134-135° sous 2 mm. sans décomposition et se présente à l'état d'un liquide huileux, légèrement coloré en jaune. (M. Decombe (29) indique 142-145° sous 5 mm.).

Remarque : Si l'on effectue la distillation de cet ester sous 15 à 20 mm., il bout en se décomposant de façon appréciable

et laisse un dépôt solide dans le réfrigérant. Ce dépôt résulte de la cyclisation de l'ester β phénylaminocrotonique, avec élimination d'une molécule d'alcool.

L'équation suivante rend compte de ce fait :



α méthyl γ quinolone
(ou méthyl-2 hydroxy-4 quinoléine)

Il est peu soluble dans l'eau, soluble à chaud dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Il fond à 242° (bloc).

Dosage d'azote* : N % trouvé : 8,71 - calculé 8,80.

Knorr et Limpach (30), qui ont obtenu ce produit par action de la chaleur (200°) ou de l'acide sulfurique concentré sur l'ester β phénylaminocrotonique, indiquent F = 230° ; Spath (31) signale que ce même corps après purification fond à 241-242°.

β benzylaminocrotonate d'éthyle :

$$C_6H_5 - CH_2 - NH \diagdown \overset{CH_3}{} \!\!> C = CH - COOC_2H_5$$

L'étude de ce composé a été faite par Möhlau (32), qui l'a préparé par action de la benzylamine sur l'acétylacétate d'éthyle. Ce savant a montré que cet ester existe sous 2 formes isomériques cis-trans :

l'une fondant à 79-80°, résultant de la condensation effectuée à froid en milieu éthéré ;

l'autre fondant à 21°, se produisant soit par action de la chaleur sur le composé précédent (F = 79-80°), soit par mélange brusque de l'amine et de l'ester cétonique, ce qui entraîne une réaction exothermique.

Nous avons utilisé pour notre travail expérimental la forme F = 79-80°.

De tous les esters aminocrotoniques que nous venons de décrire, seuls le β amino- et le β benzylaminocrotonates d'éthyle se présentent sous 2 formes isomériques isolables. Il semble que cette propriété soit liée à l'état solide de ces composés, ce qui en facilite la séparation.

(*) Ce dosage d'azote a été effectué par la méthode de Friedrich (réduction préalable par l'acide iodhydrique). Tous les autres taux d'azote ont été déterminés par la méthode habituelle de Kjeldahl.

II

HYDROGÉNATION DES ESTERS β AMINOCROTONIQUES OBTENTION DES ESTERS β AMINO *n*-BUTYRIQUES

Nous avons étudié l'hydrogénation catalytique du β aminocrotonate d'éthyle en fonction du solvant, du catalyseur, de la température et de la pression.

1° Milieu alcoolique : β AMINO *n*-BUTYRATE D'ÉTHYLE :

$$\begin{matrix} CH_3 \\ NH_2 \end{matrix}\!\!>\!CH - CH_2 - COOC_2H_5$$

A la température ordinaire et sous la pression atmosphérique, on observe pratiquement aucune fixation d'hydrogène sur l'ester β aminocrotonique, quel que soit le catalyseur utilisé : nickel de Raney, noir de platine.

L'absorption d'hydrogène n'est sensible qu'à partir de 50° et devient très rapide à 80°.

30 g. de β aminocrotonate d'éthyle dissous dans 100 cm³ d'alcool absolu sont hydrogénés à 80° et sous 50 Kg. de pression d'hydrogène, en présence de 10 g. de nickel de Raney.

Après filtration du catalyseur, l'alcool est éliminé par évaporation sous pression réduite. Par rectification, on peut isoler 3 fractions :

a. une première fraction distillant à 64-65° sous 12-13 mm. ;

b. une deuxième sans point d'ébullition fixe ;

c. une troisième fraction recueillie à 164-165° sous 12-13 mm., distillant avec une légère décomposition.

La première fraction est constituée par l'ester β amino *n*-butyrique. Redistillé, il bout à 61-62° sous 10 mm. [d'après FISCHER et RŒDER (8), $Eb_{12,5}$ = 59-60°, STADNIKOW (10), Eb_{15} = 63-65°, PHILIPPI et SPENNER (13), Eb_{14} = 60-61°, PHILIPPI et GALTER (14), Eb_{14} = 64-65°].

Les rendements en ester β aminé sont de l'ordre de 75 %. Il se présente à l'état d'un liquide incolore, soluble dans l'eau et les solvants organiques.

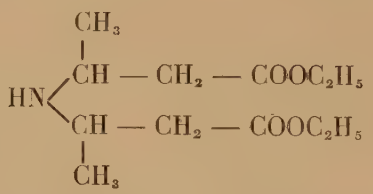
Dosage d'azote : N % trouvé : 10,54 - calculé : 10,68.

La deuxième fraction du distillat ne nous a pas permis d'isoler, par une nouvelle rectification, de composé à point d'ébullition fixe ; elle est négligeable et ne représente que 5 à 8 % de la totalité du distillat.

La dernière fraction donne, après une nouvelle rectification dans un vide plus profond, un composé distillant à 131-132° sous 2 mm. C'est un liquide incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques. Il présente les constantes suivantes :

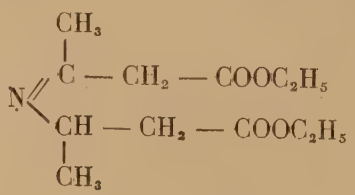
$$d_4^{18} = 1{,}036$$
$$n_D^{18} = 1{,}487$$

L'odeur ammoniacale, que l'on perçoit à l'ouverture de l'autoclave après l'hydrogénation, nous avait amené à penser que nous étions en présence de l'amine secondaire ou ester ββ' aminodibutyrique :



résultant de la condensation de 2 molécules d'ester β amino *n*-butyrique avec élimination d'ammoniac. Mais le point d'ébullition de ce composé : $Eb_{15} = 150°$, d'après Stadnikow (10), est nettement inférieur à celui du dérivé que nous avons isolé : $Eb_{13} = 165°$.

La coupure facile de ce composé par hydrolyse nous a fait penser à la formule suivante :



résultant de la condensation de l'ester β aminocrotonique et de l'ester β amino *n*-butyrique avec élimination d'ammoniac.

Combustion : Trouvé : C % : 58,78 - H % : 8,60 - N % : 5,65
Calculé pour $C_{12}H_{21}O_4N$: C% : 59,25 - H % : 8,64 - N % : 5,76

Détermination du poids moléculaire par cryoscopie (benzène)
Poids moléculaire trouvé : 241 - calculé : 243.

Pour préciser cette constitution, nous avons soumis ce composé à l'hydrolyse et nous l'avons reproduit par synthèse.

1) Hydrolyse aqueuse : Nous avons porté à l'ébullition pendant 6 heures l'ester avec 10 fois son volume d'eau. L'ester entre en solution après environ deux heures de chauffage.

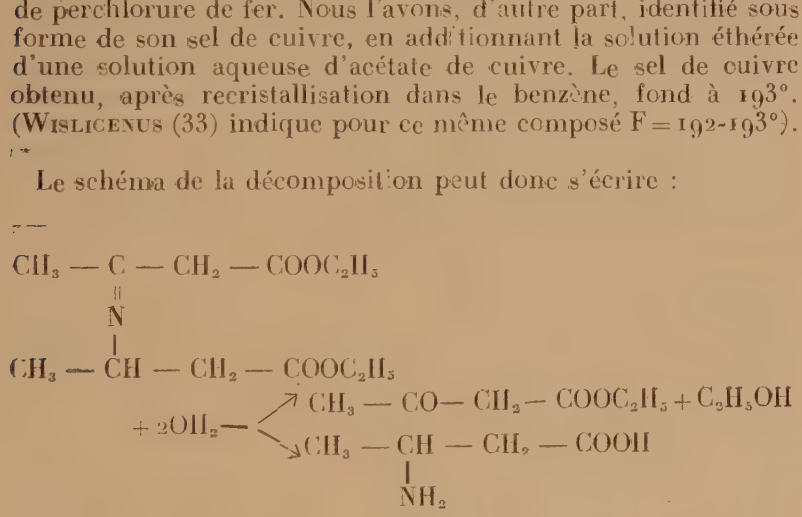
On extrait alors plusieurs fois à l'éther.

La solution aqueuse, évaporée au bain-marie, abandonne un composé que nous avons purifié par dissolution dans l'alcool absolu et précipitation par l'éther anhydre. Il fond à 189° et présente tous les caractères de l'acide β amino *n*-butyrique.

Dosage d'azote : N % trouvé : 13,47 - calculé : 13,59.

Dans les extracta éthérés, nous avons caractérisé l'acétylacétate d'éthyle par la coloration rouge qu'il donne en présence de perchlorure de fer. Nous l'avons, d'autre part, identifié sous forme de son sel de cuivre, en additionnant la solution éthérée d'une solution aqueuse d'acétate de cuivre. Le sel de cuivre obtenu, après recristallisation dans le benzène, fond à 193°. (Wislicenus (33) indique pour ce même composé F = 192-193°).

Le schéma de la décomposition peut donc s'écrire :



2) Synthèse : Nous avons abandonné à la température ordinaire des quantités équimoléculaires d'ester β amino *n*-butyrique et d'ester acétylacétique. Le mélange se trouble rapidement avec élimination d'eau. Après 48 heures de contact, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on rectifie. On obtient, avec un rendement de 90 %, un composé distillant à 132-133° sous 2 mm., point d'ébullition qui correspond exactement à celui du composé décrit précédemment, comme d'ailleurs l'indice de réfraction :

$$n_D^{20} = 1,487$$

Ces deux expériences confirment donc la présence d'un groupement imine dans la molécule et justifient ainsi la formule de constitution que nous avons attribuée à ce composé.

Hydrogénation de l'acétylacétate d'éthyle en milieu ammoniacal

Knoop et Oesterlin (34) ont hydrogéné l'acétylacétate d'éthyle en solution dans l'ammoniaque alcoolique à 26 %, en présence de platine, et n'ont pu isoler l'ester β aminé.

Nous avons repris cette expérience et nous avons obtenu, avec d'excellents rendements, le β amino *n*-butyrate d'éthyle en opérant dans les conditions suivantes :

20 g. d'acétylacétate d'éthyle sont additionnés de 100 cm³ d'alcool absolu saturé à 0° de gaz ammoniac et, après 12 heures de contact, hydrogénés à 80° et sous 50 kg. de pression d'hydrogène, en présence de 10 g. de nickel de Raney.

Le résidu, obtenu après élimination de l'ammoniac et de l'alcool sous pression réduite, est soumis à la rectification. On obtient 14 à 15 g. d'ester β amino *n*-butyrique distillant à 62° sous 11 mm. Rendement : 70 à 75 %.

L'hydrogénation de l'acétylacétate d'éthyle en milieu ammoniacal conduit donc directement à l'ester β aminé. Cette réaction donne sensiblement les mêmes résultats que l'hydrogénation du β aminocrotonate d'éthyle effectuée dans les mêmes conditions de température et de pression.

Acide β amino *n*-butyrique :

L'acide aminé s'obtient par ébullition de 4 heures de l'ester amino *n*-butyrique en présence de 10 fois son volume d'eau. Après ce temps, la réaction de la solution est sensiblement neutre. On évapore alors sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un résidu visqueux qui, par refroidissement, cristallise. L'acide obtenu est pratiquement pur ; il fond à 188-189°.

Nous l'avons fait recristalliser de la façon suivante :

10 g. d'acide β amino *n*-butyrique sont dissous à chaud dans 50 cm³ d'alcool méthylique absolu et la solution obtenue est concentrée fortement au bain-marie. Elle est additionnée de 150 cm³ d'alcool éthylique absolu bouillant puis, après refroidissement, d'éther anhydre jusqu'à début de précipitation. On abandonne pendant 24 heures à la glacière. L'acide aminé cristallise en agglomérats de fines aiguilles. Il fond à 190° (bloc).

Dosage acidimétrique (par titration à l'aldéhyde formique) :
Poids moléculaire trouvé : 101. Calculé : 103.

2° Milieu acétique : Dérivé N-acétylé de l'ester β amino *n*-butyrique :

$$CH_3 - CO - NH \diagdown\!\!\diagup CH - CH_2 - COOC_2H_5$$

L'hydrogénation catalytique du β aminocrotonate d'éthyle dans l'anhydride acétique est possible à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique. Elle conduit directement au dérivé N-acétylé de l'ester β amino *n*-butyrique.

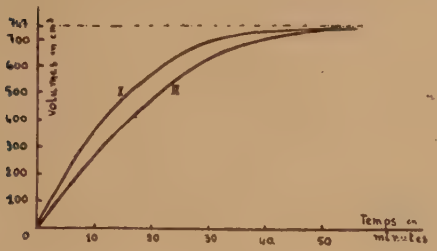
Appareil utilisé :

Nous nous sommes servi d'un ballon à 2 tubulures latérales, dans lequel on introduit le catalyseur et le corps à hydrogéner dissous dans le solvant. Par l'une des tubulures, arrive l'hydrogène contenu dans un gazomètre gradué qui permet de suivre l'absorption de ce gaz. Le ballon est agité mécaniquement au moyen d'un agitateur de Grignard. On note la fixation d'hydrogène en fonction du temps.

Résultats obtenus :

4,3 g. d'ester β aminocrotonique (1/30 de mol.), en solution dans 50 cm³ d'anhydride acétique, en présence de 5 g. de nickel de Raney, fixent la quantité théorique d'hydrogène (747 cm³) en moins d'une heure.

La courbe I et le schéma suivants résument la marche de l'hydrogénation :



Temps en minutes	Volumes d'H fixés en cm³
—	—
10	380
20	550
30	700
40	725
50	750

Le catalyseur ne perd pas son activité ; il permet l'hydrogénation de nouvelles quantités d'ester aminocrotonique, que l'on introduit dans la fiole à catalyse à l'aide de quelques cm³ d'anhydride acétique. La courbe II représente la vitesse d'hydrogénation de la quatrième addition d'ester β aminocrotonique (1/30 de mol.), en présence du même catalyseur.

Après fixation totale, on sépare le catalyseur par filtration et on chasse l'anhydride acétique par distillation sous pression réduite. Il reste un liquide verdâtre, que l'on reprend par l'éther anhydre. On sèche la solution sur du sulfate de sodium anhydre, on distille l'éther à la température ordinaire et on effectue la rectification dans le vide.

Le dérivé acétylé du β amino *n*-butyrate d'éthyle distille à 146-147° sous 10 mm. et à 162-163° sous 21 mm. Il est soluble dans l'eau et les solvants organiques : alcool, éther, benzène, chloroforme. Rendement de l'opération : 80-82 %.

Dosage d'azote : N % trouvé : 8,01. Calculé : 8,09.

Une expérience conduite sur une plus grande quantité d'ester,

dans l'autoclave à hydrogéner, a permis d'augmenter sensiblement les rendements :

Ainsi 30 g. de β aminocrotonate d'éthyle, en solution dans 100 cm³ d'anhydride acétique, hydrogénés à 60° et sous 80 kg. de pression d'hydrogène, en présence de 10 g. de nickel de Raney, nous ont fourni 34 g. du dérivé acétylé de l'ester β amino *n*-butyrique, soit près de 86 % de rendement.

Remarques:

1. — Ce composé a été déjà préparé par hydrogénation du dérivé acétylé de l'ester β aminocrotonique, soit en présence de platine (35), soit en présence de nickel ou de palladium (36).

Nous venons de montrer qu'il est directement accessible par hydrogénation de l'ester β aminocrotonique en présence d'anhydride acétique. Il n'est donc pas nécessaire d'acétyler au préalable l'ester β aminocrotonique.

2°. L'intérêt de ce composé est d'être un excellent solvant de composés doués d'une insolubilité marquée dans l'eau : dérivés barbituriques, camphre... Dépourvu de toxicité et soluble dans l'eau en toutes proportions, il est utilisé comme vecteur dans le cas de préparations injectables (37).

CHLORHYDRATE DE L'ACIDE β AMINO *n*-BUTYRIQUE :

Nous avons hydrolysé le dérivé acétylé du β amino *n*-butyrate d'éthyle par chauffage avec ClH dilué de son volume d'eau et nous avons obtenu le chlorhydrate de l'acide β amino-*n*-butyrique.

Nous avons chauffé pendant 4 heures, 5 g. d'ester avec 40 cm³ de ClH dilué de son volume d'eau. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite et le résidu repris plusieurs fois par l'eau, pour éliminer l'excès de ClH. La dessiccation du chlorhydrate est terminée dans le vide, en présence de potasse. La masse visqueuse obtenue est dissoute dans le minimum d'alcool absolu et la solution additionnée d'éther anhydre, jusqu'à début de précipitation. On abandonne pendant 24 heures à la glacière.

Le chlorhydrate de l'acide β amino *n*-butyrique cristallise, il est essoré. Le filtrat, additionné d'éther anhydre, donne un nouveau jet de cristaux. Rendement : 91 %.

Ce composé est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Il fond à 124° (bloc).

Dosage de chlore : Cl % trouvé : 25,30. Calculé : 25,42.

Il n'a pas été décrit jusqu'ici à l'état cristallisé. BRUYLANTS (38), par hydrolyse chlorhydrique du nitrile β amino n-butyrique, l'a obtenu à l'état d'une masse visqueuse.

Le traitement du chlorhydrate par l'oxyde d'argent humide permet d'isoler facilement l'acide β amino *n*-butyrique.

Esters β méthylamino *n*-butyriques.

Tandis que l'hydrogénation catalytique de l'ester β monométhylaminocrotonique, effectuée en milieu alcoolique, donne l'ester β méthylamino *n*-butyrique, elle conduit, en présence d'anhydride acétique, au dérivé N-acétylé du β méthylamino *n*-butyrate d'éthyle.

β MÉTHYLAMINO *n*-BUTYRATE D'ÉTHYLE :

$$CH_3 - NH \diagdown\!\!\diagup CH - CH_2 - COOC_2H_5$$

SCHEIBLER et MAGASANIK (39) ont obtenu cet ester par action d'une solution alcoolique de monométhylamine à 10 % sur l'acide β chlorobutyrique pendant 8 jours à 35° ou par chauffage en tube scellé pendant 2 heures à 100° et estérification consécutive. Rendement : 20 %.

Par hydrolyse chlorhydrique du nitrile β méthylamino *n*-butyrique, BRECKPOT (40) prépara le chlorhydrate de l'acide β méthylamino *n*-butyrique avec un rendement de 50 %.

PHILIPPI et GALTER (14) chauffèrent le crotonate d'éthyle avec un excès de méthylamine pendant 8 heures à 65° et obtinrent l'ester éthylique de l'acide β méthylamino *n*-butyrique avec de faibles rendements et l'amide β méthylamino *n*-butyrique, comme produit principal de la réaction.

Reprenant l'étude de cette dernière réaction, MORSCH (15) montra qu'en milieu alcoolique, l'action de la méthylamine sur l'ester crotonique conduit à de fortes proportions d'amide correspondant. A la température ordinaire, suivant le temps de contact (3 à 5 jours), il se forme de 40 à 54 % d'ester β méthylamino *n*-butyrique et de 36 à 48 % d'amide.
Par contre, des quantités équimoléculaires d'ester crotonique et de méthylamine chauffées pendant 8 heures à 65° donnent 86 % d'ester β méthylamino *n*-butyrique.

Nous avons obtenu cet ester par hydrogénation catalytique de l'ester β méthylaminocrotonique en milieu alcoolique. Les rendements de cette préparation sont pratiquement théoriques.

Nous avons observé qu'à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique, la fixation d'hydrogène ne dépasse pas 50 % de la quantité théorique. La catalyse peut être activée en plaçant une petite flamme sous le ballon, dans lequel se fait l'hydrogénation : dans ces conditions, la quantité d'hydrogène fixée atteint environ 80 % de la théorie.
Nous avons par suite préféré conduire l'hydrogénation à

50° et sous 20 atmosphères de pression d'hydrogène dans l'autoclave :

20 g. d'ester β méthylaminocrotonique dans 50 cm³ d'alcool absolu hydrogénés en présence de 10 g. de nickel de Raney nous ont fourni 18 g. d'ester β méthylamino *n*-butyrique, soit un rendement voisin de 90 % de la théorie.

L'ester bout à 74-75° sous 18 mm. (Breckpot (10) indique : $Eb_{12,5}=72°$ et Morsch (15) : $Eb_{10}=64\text{-}66°$).

Acide β méthylamino *n*-butyrique :

L'ester est hydrolysé par une ébullition de 5 heures en présence de 10 fois son volume d'eau. La solution, évaporée ensuite sous pression réduite, abandonne l'acide libre.

Après recristallisation dans le chloroforme, il fond à 84-85° (bloc). Il contient une molécule d'eau de cristallisation, qu'il perd à 120° à l'étuve.

Il est très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther.

Dosage d'azote : N % trouvé : 10,28. Calculé pour l'acide à 1 OH_2 : 10,37.

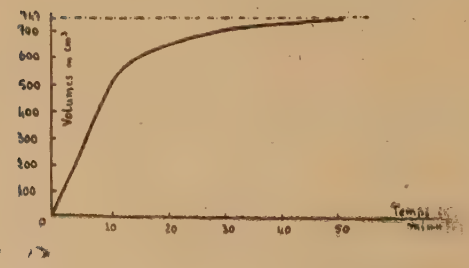
Dérivé N-acétylé de l'ester β méthylamino *n*-butyrique :

$$CH_3 - CO - N(CH_3)(CH_2 - CH_2 - COOC_2H_5)$$

Nous avons obtenu ce composé par hydrogénation du β méthylaminocrotonate d'éthyle en présence d'anhydride acétique. La catalyse s'effectue à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique.

Le tableau et la courbe ci-dessous résument la marche d'une hydrogénation effectuée dans les conditions suivantes :

Ester β méthylaminocrotonique	4,8 g. (1/30 de mol.)
Anhydride acétique	50 cm³
Nickel de Raney	5 g.



Temps en minutes	Volumes d'H fixés en cm³
—	—
5	280
10	510
20	650
30	700
40	720
50	750

L'isolement de l'ester est identique à celui décrit dans le cas du dérivé acétylé de l'ester aminobutyrique. On obtient, avec un rendement de 85 %, l'ester β méthylamino *n*-butyrique N-acétylé, distillant à 156° sous 22 mm.

C'est un liquide incolore, soluble dans l'eau et les solvants organiques.

$$d_4^{15} = 1{,}031$$

$$n_D^{18} = 1{,}454$$

Dosage d'azote : N % trouvé : 7,40. Calculé : 7,48.

Chlorhydrate de l'acide β méthylamino *n*-butyrique :

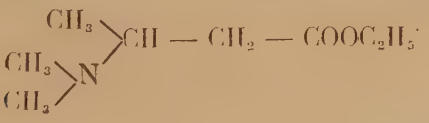
Nous l'avons obtenu par hydrolyse chlorhydrique du dérivé N-acétylé de l'ester β méthylamino *n*-butyrique.

Il se présente à l'état d'une masse visqueuse, qui n'a pas cristallisé après un long séjour dans le vide. L'addition d'éther anhydre à la solution de ce chlorhydrate dans l'alcool donne à nouveau un précipité visqueux.

Breckpot (40), qui l'avait préparé par hydrolyse chlorhydrique du nitrile β méthylamino *n*-butyrique n'avait pu l'isoler à l'état cristallisé.

Le traitement de ce chlorhydrate par l'oxyde d'argent humide fournit l'acide β méthylamino *n*-butyrique.

β Diméthylamino *n*-butyrate d'éthyle :



L'introduction d'un nouveau radical méthyle sur l'azote facilite la catalyse de l'hydrogénation de l'ester β diméthylaminocrotonique. La vitesse de l'hydrogénation, effectuée à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique, devient extraordinairement rapide.

M. Decombe (29) utilisait, pour cette même expérience, l'oxyde de platine d'Adams comme catalyseur.

En présence de 5 g. de nickel de Raney, 5,23 g. d'ester β diméthylaminocrotonique (1/30 de mol.) en solution dans 50 cm³ d'alcool ont absorbé la quantité théorique d'hydrogène (747 cm³) en moins de 40 minutes.

L'ester β diméthylamino *n*-butyrique distille à 75-76° sous 14 mm. (M. Decombe (29) indique : $Eb_{21} = 81°5$).

Rendement : 88 %.

Acide β diméthylamino *n*-butyrique et son chlorhydrate :

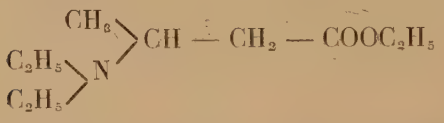
Par hydrolyse aqueuse de l'ester, nous avons obtenu des cristaux fortement déliquescents, que nous avons séchés dans le vide phosphorique.

L'acide β diméthylamino *n*-butyrique est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Nous avons trouvé : F = 115-116° (tube capillaire fermé).

Son chlorhydrate, après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, apparaît sous forme de petites aiguilles légèrement déliquescentes. Il fond à 129° (tube capillaire fermé).

Dosage de chlore : Cl % trouvé : 21,08. Calculé : 21,19.

β Diéthylamino *n*-butyrate d'éthyle :



La vitesse de l'hydrogénation de l'ester β diéthylaminocrotonique est sensiblement identique à celle de l'ester diméthylé.

On isole, avec un rendement de 90 %, l'ester β diéthylamino *n*-butyrique distillant à 79-80° sous 18 mm.

Cet ester a été préparé par Morsch (15), par action de la diéthylamine sur le crotonate d'éthyle. Cet auteur l'obtint, bouillant à 83-84° sous 10 mm. Rendement : 45 %.

Acide β diéthylamino *n*-butyrique et son chlorhydrate :

L'acide libre obtenu par hydrolyse aqueuse de l'ester est un peu moins hygroscopique que l'acide β diméthylamino *n*-butyrique.

Nous avons trouvé le point de fusion indiqué par Morsch (15) : F = 72°.

Le chlorhydrate de cet acide n'était pas décrit. Il est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Il fond à 126° (bloc).

Dosage de chlore : Cl % trouvé : 18,14. Calculé : 18,15.

Esters β phénylamino *n*-butyriques.

Nous avons préparé l'ester β phénylamino *n*-butyrique en hydrogénant en milieu alcoolique le β phénylaminocrotonate d'éthyle ; si l'on opère en présence d'anhydride acétique, cet

ester aminocrotonique conduit au dérivé N-acétylé de l'ester β phénylamino *n*-butyrique.

β PHÉNYLAMINO *n*-BUTYRATE D'ÉTHYLE :

$$C_6H_5 - NH \diagdown \overset{CH_3}{\diagup} CH - CH_2 - COOC_2H_5$$

La réaction entre le crotonate d'éthyle et l'aniline en présence de rayons ultra-violets a permis à STOERMER et ROBERT (41) d'obtenir, d'une part, l'ester éthylique de l'acide β phénylamino *n*-butyrique et, d'autre part, l'anilide de cet ester.

L'hydrogénation de l'ester β phénylaminocrotonique est possible à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique :

6,8 g. de cet ester (1/30 de mol.) dans 50 cm³ d'alcool absolu sont hydrogénés en présence de 5 g. de nickel de Raney. La vitesse de l'hydrogénation est relativement lente : la fixation du volume théorique d'hydrogène (747 cm³) demande environ 2 heures et demie.

Nous avons obtenu, avec un rendement de 85 %, l'ester β phénylamino *n*-butyrique distillant à 166-167° sous 18 mm. (STOERMER (41) indique : $Eb_{13} = 154\text{-}156°$).

Nous avons préparé le chlorhydrate en faisant agir un courant de gaz chlorhydrique sec sur la solution éthérée de l'ester.

Il est soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Après recristallisation dans l'alcool, il fond à 142° (bloc).

Dosage de chlore : Cl % trouvé : 14,60. Calculé : 14,57.

Essais d'hydrolyse de l'ester β phénylamino *n*-butyrique :

1. *Hydrolyse aqueuse :* Cet ester est très résistant à l'hydrolyse. Contrairement aux autres esters amino *n*-butyriques N-substitués, il n'est pas hydrolysé par ébullition avec l'eau.

Nous l'avons soumis à une ébullition de 20 heures en présence de 5 fois son volume d'eau, sans qu'il subisse de modification.

2. *Hydrolyse chlorhydrique :* Nous l'avons fait bouillir avec 6 fois son volume de ClH dilué de son volume d'eau. Après ce temps, la solution, évaporée à sec, nous a donné le chlorhydrate de l'ester non transformé.

Nous l'avons alors traité par ClH dilué avec 30 % d'eau à 115° en tube scellé. Par évaporation à sec et reprise plusieurs fois par l'eau, on se débarrasse de l'excès de ClH.

Le résidu, remis en solution dans l'eau, est additionné d'un

excès d'oxyde d'argent humide fraîchement préparé. Le chlorure d'argent est séparé par filtration et le filtrat traité par SH_2. Après une nouvelle filtration, la solution est amenée à un faible volume par évaporation sous pression réduite.

On extrait alors plusieurs fois à l'éther, pour éliminer l'ester β phénylamino *n*-butyrique non hydrolysé.

La solution aqueuse, évaporée au bain-marie, abandonne un résidu visqueux qui est vraisemblablement l'acide β phénylamino *n*-butyrique. La très faible quantité, que nous avons obtenue ne nous a pas permis d'en faire l'analyse.

Les extracta éthérés, séchés sur du sulfate de sodium anhydre, sont saturés de gaz chlorhydrique sec. On obtient un précipité qui n'est autre que le chlorhydrate de l'ester β phénylamino *n*-butyrique.

Ce composé, recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther fond à 141-142°.

Dosage de chlore : Cl % trouvé : 14,49. Calculé : 14,57.

Ces expériences montrent combien l'ester β phénylamino *n*-butyrique est difficilement hydrolysable. Ce fait a d'ailleurs été signalé par Stoermer (41), qui n'a pu obtenir l'acide libre à l'état cristallisé.

Dérivé N-acétylé de l'ester β phénylamino *n*-butyrique :

$$CH_3 - CO - N(C_6H_5)(CH(CH_3) - CH_2 - COOC_2H_5)$$

En hydrogénant dans les conditions habituelles l'ester β phénylaminocrotonique au sein de l'anhydride acétique en présence de nickel de Raney, nous avons obtenu ce composé avec un rendement de 83 %.

C'est un liquide incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques, distillant à 165-166° sous 3,5 mm.

$$d_4^{21} = 1,081$$
$$n_D^{18} = 1,517$$

Dosage d'azote : N % trouvé : 5,58. Calculé : 5,62.

Hydrolyse chlorhydrique de ce composé :

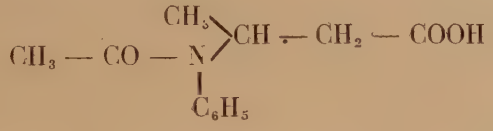
L'hydrolyse chlorhydrique du dérivé N-acétylé de l'ester β phénylamino *n*-butyrique se fait en 2 temps : l'hydrolyse de la fonction ester est plus rapide que celle du groupement acétylé.

Après 4 heures d'ébullition avec ClH dilué de son volume

d'eau, le résidu, obtenu après évaporation à sec de la solution, est soumis à une cristallisation fractionnée dans l'eau.

On obtient en premier lieu et avec un rendement de 70 % environ :

Le dérivé N-acétylé de l'acide β phénylamino *n*-butyrique :



soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther.
F = 134-135° (bloc).

Dosage acidimétrique : Poids moléculaire trouvé : 222. Calculé : 221.

Dosage d'azote : N % trouvé : 6,27. Calculé : 6,33.

Après élimination de ce composé, la solution, qui contient le chlorhydrate de l'acide β phénylamino *n*-butyrique, est traitée par l'oxyde d'argent humide, selon la technique habituelle.

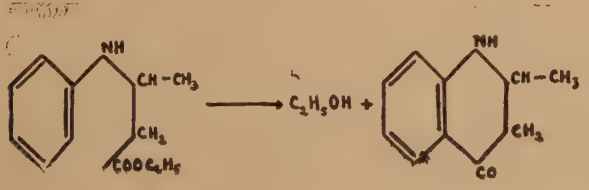
On obtient finalement une masse visqueuse, soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther, qui n'est autre que :

L'acide β phénylamino *n*-butyrique :

Dosage d'azote : N % trouvé : 7,61. Calculé : 7,82.

Action de la chaleur sur l'ester β phénylamino n-butyrique :

Le β phénylamino *n*-butyrate d'éthyle sous l'action de la chaleur subit une cyclisation avec élimination d'alcool et conduit à la méthyl-2 hydroxy-4 dihydroquinoléine (α méthyl dihydro γ quinolone).



Nous avons chauffé l'ester à 220-225°, jusqu'à cessation de dégagement gazeux (alcool) ; la réaction demande environ 2 heures.

Par refroidissement, il se dépose une masse cristalline incolore, qui est essorée et lavée à l'éther anhydre.

Le composé obtenu est soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau et l'éther. Après recristallisation dans l'alcool, il fond à 231-232°.

Dosage d'azote* : N % trouvé : 8,52. Calculé : 8,69.

Nous en avons préparé le picrate, en ajoutant à la solution alcoolo-benzénique de cette amine une solution saturée d'acide picrique dans le benzène.

Le précipité qui se forme est essoré et recristallisé dans l'eau bouillante. F = 181°.

Dosage d'azote* : N % trouvé : 14,23. Calculé : 14,36.

Esters β benzylamino *n*-butyriques.

β BENZYLAMINO *n*-BUTYRATE D'ÉTHYLE :

$$C_6H_5 - CH_2 - NH \diagdown \overset{CH_3}{\diagup} CH - CH_2 - COOC_2H_5$$

Si M. DÉCOMBE (29) a pu hydrogéner l'ester β benzylaminocrotonique à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique en présence de platine, nous avons constaté que le nickel de Raney, dans les mêmes conditions, ne permettait pas d'effectuer la réduction totale.

Ainsi 7,3 g. d'ester β benzylaminocrotonique (1/30 de mol..) en solution dans 50 cm³ d'alcool, en présence de 5 g. de nickel de Raney, n'ont pu fixer que 50 % environ de la quantité théorique d'hydrogène.

Nous avons alors conduit l'opération à 40° et sous 20 atmosphères de pression d'hydrogène et nous avons obtenu avec un rendement de 90 % l'ester β benzylamino *n*-butyrique, distillant à 174-176° sous 21-22 mm. (M. DECOMBE (29) indique : $Eb_{22} = 172\text{-}174°$).

ACIDE β BENZYLAMINO *n*-BUTYRIQUE :

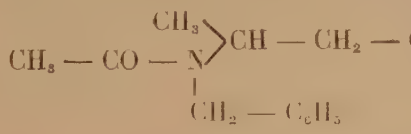
Par ébullition de l'ester avec de l'eau jusqu'à l'obtention d'une réaction neutre, l'ester est hydrolysé. On isole, après évaporation à sec, l'acide β benzylamino *n*-butyrique.

(*) Ces 2 dosages d'azote ont été effectués par la méthode de FRIEDRICH (réduction préalable par l'acide iodhydrique).

Nous l'avons dissous dans l'alcool et précipité par l'éther anhydre. Il fond à 189-190° (bloc).

Dosage d'azote : N % trouvé : 7,15. Calculé : 7,21.

Dérivé N-acétylé de l'ester β benzylamino *n*-butyrique :



Nous avons préparé ce composé par hydrogénation du β benzylaminocrotonate d'éthyle en présence d'anhydride acétique, dans les conditions habituelles de température et de pression.

7,3 g. d'ester crotonique en solution dans 50 cm³ d'anhydride acétique ont fixé, en présence de 5 g. de nickel de Raney, la quantité théorique d'hydrogène en 30 minutes.

On peut isoler, par rectification, 7,4 g. de dérivé N-acétylé (85 % de rendement), distillant à 172-174° sous 1,5-2 mm.

C'est un liquide incolore, visqueux, insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques.

$$d_4^{21} = 1,089$$
$$n_D^{23} = 1,510$$

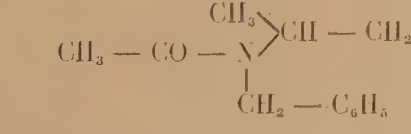
Dosage d'azote : N % trouvé : 5,26. Calculé : 5,32.

Hydrolyse chlorhydrique de ce composé :

Comme dans le cas du dérivé N-acétylé de l'ester β phénylamino *n*-butyrique, nous avons observé que l'hydrolyse de la fonction ester est plus rapide que celle du groupement acétylé.

On obtient par hydrolyse ménagée :

1. Le dérivé N-acétylé de l'acide β benzylamino *n*-butyrique :



que l'on isole en évaporant à sec la solution résultant de l'hydrolyse chlorhydrique effectuée pendant 3 heures et en reprenant le résidu par l'eau froide.

Cet acide est en effet pratiquement insoluble dans l'eau à froid ; il est soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Après recristallisation dans l'eau bouillante, il fond à 149°.

Dosage acidimétrique : Poids moléculaire trouvé : 234. Calculé : 235.

Dosage d'azote : N % trouvé : 5,88. Calculé : 5,95.

2. L'acide β benzylamino *n*-butyrique :

en traitant par l'oxyde d'argent humide la solution débarrassée par filtration du composé précédent.

Le composé obtenu, soluble dans l'eau et l'alcool, présente tous les caractères de l'acide que nous avons également préparé par hydrolyse aqueuse de l'ester β benzylamino *n*-butyrique.

AMIDE β AMINO *n*-BUTYRIQUE

Balbiano (42), en traitant l'ester β chloro *n*-butyrique par une solution concentrée d'ammoniac dans l'alcool absolu, obtint l'amide β amino *n*-butyrique. Il le décrivit comme une masse visqueuse et l'isola à l'état de chloroplatinate.

Schiff (43) en prépara le chlorhydrate et déclara que ce sel resté pendant 3 ans dans le vide sulfurique, n'avait montré aucun signe de cristallisation.

L'action d'une solution aqueuse ou alcoolique concentrée d'ammoniac sur le crotonate d'éthyle a permis à Morsch (15) d'obtenir l'amide β amino *n*-butyrique. Nous avons déjà exposé les diverses modalités de cette réaction qui fournit le β amino *n*-butyrate d'éthyle avec de bons rendements et dans laquelle l'amide n'apparaît qu'à l'état de traces.

Nous avons pu obtenir cet amide cristallisé avec un rendement de 75 % dans les conditions suivantes :

Nous avons abandonné pendant 1 mois en vase clos 10 g. d'ester β amino *n*-butyrique avec 100 cm³ d'une solution saturée à 0° de gaz ammoniac dans l'alcool éthylique absolu.

Après ce temps de contact, on élimine, par évaporation sous pression réduite, l'excès d'ammoniac et d'alcool. Le résidu est repris par de l'éther et la solution transvasée dans un cristallisoir (l'addition d'éther provoque une légère précipitation de l'amide). La dessiccation est poursuivie dans le vide sulfurique et phosphorique. Après 2 à 3 jours environ, l'amide cristallise. Il est essoré, lavé à l'éther anhydre.

La solution-mère obtenue, évaporée à nouveau dans le vide, abandonne un deuxième jet de composé cristallisé, qui est traité comme précédemment.

Ces cristaux très hygroscopiques sont solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther. F = 72° (tube capillaire fermé).

Nous l'avons caractérisé à l'état de chloroplatinate : la solution alcoolique de l'amide additionnée d'une solution chlorhydrique de chlorure de platine donne un précipité cristallin qui est essoré et lavé à l'alcool. On le recristallise dans l'eau bouillante.

Le chloroplatinate de l'amide β amino *n*-butyrique est soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool ; il se présente en petites aiguilles orangées, qui fondent à 215° (bloc). (Morsch (15) indiquait pour ce même composé : F = 213°-214°5).

Malgré ce long temps de contact (1 mois) et la concentration ammoniacale du milieu réactionnel, une partie de l'ester β amino *n*-butyrique échappe à la réaction.

Nous avons constaté que la solution éthérée, provenant du lavage de l'amide, soumise à la distillation, donnait 15 % environ d'ester β amino *n*-butyrique non transformé distillant à 64° sous 12 mm.

CHAPITRE II

INFLUENCE DE LA NATURE DES SUBSTITUANTS EN β SUR LA VITESSE DE L'HYDROGÉNATION DE LA LIAISON DU TYPE CROTONIQUE

Dans le chapitre précédent, nous venons de décrire la préparation de quelques esters β amino *n*-butyriques par hydrogénation catalytique des esters crotoniques correspondants.

Nous avons constaté que l'hydrogénation du β aminocrotonate d'éthyle en milieu alcoolique est particulièrement difficile et que dans les conditions habituelles, la fixation d'hydrogène sur cet ester est pratiquement nulle ; par contre, à 80° et sous pression, nous avons obtenu un rendement de 75 % en ester β amino *n*-butyrique.

Nous avons remarqué, d'autre part, que la substitution des atomes d'hydrogène du groupement aminé semble jouer un rôle en facilitant la catalyse et nous avons montré qu'un ester disubstitué à l'azote, comme l'ester β diméthylaminocrotonique, s'hydrogène très rapidement à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique.

Ces différentes constatations nous ont amené à étudier la vitesse de la catalyse en fonction de la nature du groupement R fixé en β sur la molécule crotonique:

$$CH_3 - \underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - COOC_2H_5$$

et à considérer, par rapport au β aminocrotonate d'éthyle :

1. Le cas où R = H ou un radical alcoylé R = — CH_3,
2. Le cas où R est un reste d'amine mono- ou disubstitué.

I. — Influence de la nature du substituant :

Nous avons étudié comparativement la vitesse de l'hydrogénation catalytique de 3 composés : le crotonate d'éthyle, le β méthylcrotonate d'éthyle ou ester ββ' diméthylacrylique et le β aminocrotonate d'éthyle.

Préparation du crotonate d'éthyle : Nous l'avons préparé par estérification de l'acide crotonique trans, en suivant la technique indiquée par Michael (44),

Préparation du β méthylcrotonate d'éthyle : Nous avons obtenu l'acide β méthylcrotonique par action d'une solution d'hypobromite de potassium sur l'oxyde de mésityle (45). L'acide est distillé sous pression réduite ($Eb_{20} = 100\text{-}106°$), puis estérifié en milieu sulfurique (46). L'ester β méthylcrotonique bout à 154-155° sous la pression atmosphérique.

Résultats obtenus :

L'hydrogénation catalytique de ces 3 esters a été réalisée à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique dans les conditions suivantes :

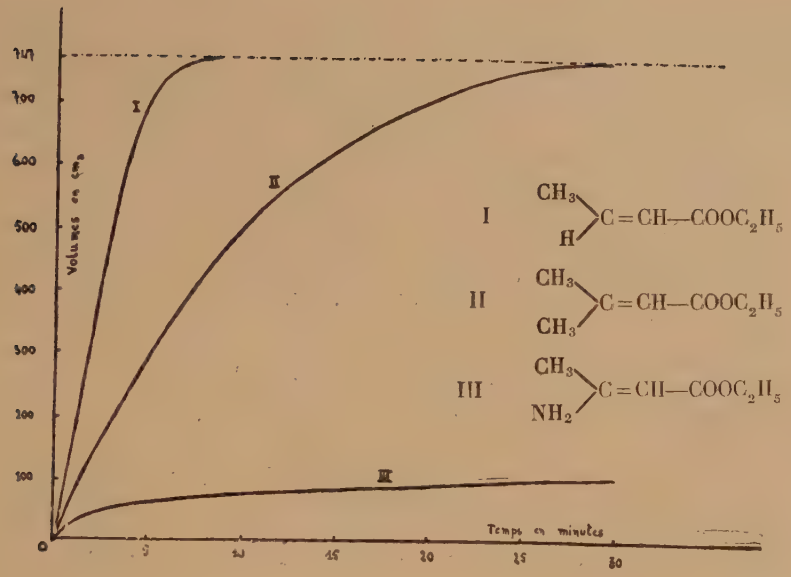
Ester	1/30 de molécule
Alcool absolu	50 cm³
Nickel de Raney	5 g.

La fixation théorique d'hydrogène est de 747 cm³ (cf. tableau et courbe, p. 36 et 37).

L'hydrogénation catalytique de l'ester crotonique est extrêmement rapide puisque, en 7 à 8 minutes, les 750 cm³ d'hydrogène nécessaires pour saturer la liaison éthylénique sont fixés.

Hydrogénation comparée des esters crotonique, β méthylcrotonique et β aminocrotonique.

Temps en minutes	Volumes d'hydrogène fixés en cm³ sur les esters		
	crotonique	β méthylcrotonique	β aminocrotonique
1	150		
2	300	120	
3	440		
4	610		
5	700	280	50
6	720		
7	735		
8	750		
10		500	70
15		620	
20		700	100
25		735	
30		750	110



La substitution de l'atome d'hydrogène en β dans la molécule par un radical — CH_3 (cas du β méthylcrotonate d'éthyle) ralentit la vitesse de l'hydrogénation.

Si l'on considère le temps nécessaire pour effectuer la demi-réaction (50 % d'hydrogène fixé), on constate en effet que la vitesse de la fixation est sensiblement 3 fois plus rapide pour le crotonate d'éthyle que pour le β méthylcrotonate d'éthyle.

Enfin, l'hydrogénation du β aminocrotonate d'éthyle, dans les mêmes conditions de température et de pression, est extrêmement lente et s'arrête rapidement.

La substitution dans la molécule de l'ester β méthylcrotonique d'un des groupements méthylés par un radical — NH_2 ne modifie pas sensiblement le poids moléculaire, mais empêche la catalyse dans les conditions habituelles.

La présence du groupement aminé libre en β semble donc responsable de la résistance opposée par la molécule à l'hydrogénation catalytique. Cette hypothèse se trouvera d'ailleurs confirmée par les résultats expérimentaux que nous allons exposer.

2. — Influence de la substitution des atomes d'hydrogène du groupement — NH_2 :

Nous avons étudié systématiquement l'influence de la substitution par divers radicaux des atomes d'hydrogène du groupement — NH_2 de la molécule β aminocrotonique sur la vitesse de l'hydrogénation effectuée dans des conditions rigoureusement semblables.

Résultats obtenus :

L'hydrogénation est conduite, à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique, sur 1/30 de molécule d'ester en solution dans 50 cm³ d'alcool absolu et en présence de 5 g. de nickel de Raney.

Cette étude a porté sur les composés suivants :

les β méthyl-, phényl-, benzylaminocrotonates et

les β diméthyl- et diéthylaminocrotonates d'éthyle.

La marche de ces différentes hydrogénations est résumée dans le tableau et les courbes des pages 38 et 39.

Ces expériences mettent en évidence l'influence jouée par la nature et le nombre des radicaux fixés sur l'azote de la molécule aminocrotonique.

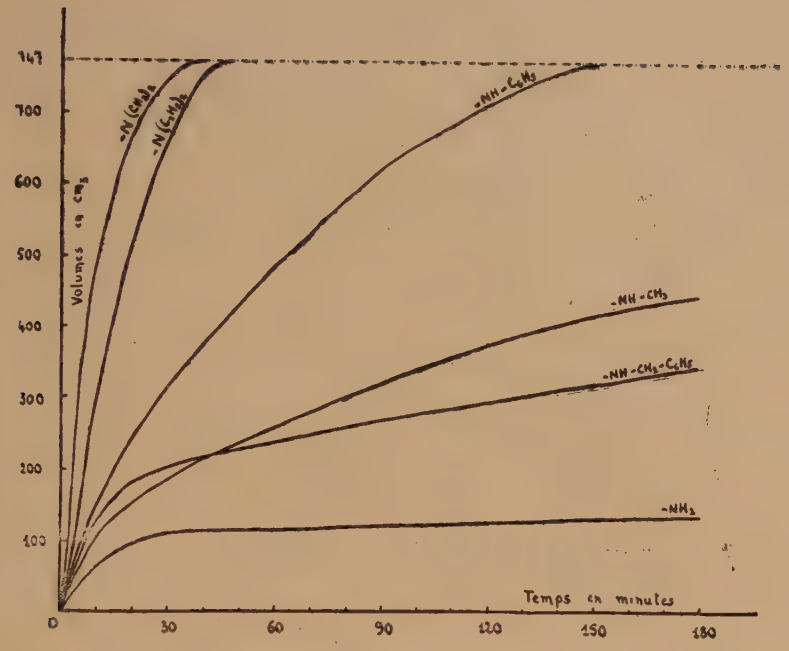
On constate que les dérivés disubstitués s'hydrogènent avec une très grande facilité, tandis que l'hydrogénation devient plus difficile, s'il reste un atome d'hydrogène sur l'azote de la molécule. Des 3 dérivés monosubstitués à l'azote, seul l'ester β phénylaminocrotonique s'hydrogène totalement dans les conditions habituelles ; cependant la vitesse de cette dernière hydrogénation est relativement lente et ne peut être comparée à celle des esters diméthylés et diéthylés à l'azote.

Dans les mêmes conditions d'expérience, les esters β méthyl- et β benzylaminocrotoniques ne fixent que 50 % environ de la quantité théorique d'hydrogène.

On remarque enfin que l'hydrogénation du β amino-crotonate d'éthyle est la plus difficile ; en 3 heures, 20 % seulement du volume d'hydrogène ont été absorbés.

Hydrogénation comparée des esters β aminocrotoniques N-substitués.

Temps en minutes	Volumes d'hydrogène fixés en cm³ sur					
	$-NH_2$	$-N(H)(CH_3)$	$-N(H)(C_6H_5)$	$-N(H)(CH_2-C_6H_5)$	$-N(CH_3)_2$	$-N(C_2H_5)_2$
5	50	70	100	90	180	150
10	70	110	140	130	390	280
20	100	150	230	180	640	480
30	110	180	310	200	720	630
40		210	360	210	745	720
50		240	430	220		745
60	120	260	480	230		
90		320	610	265		
120		370	700	290		
150		400	745	310		
180	150	425		325		



On peut conclure de cette étude comparée que la présence du groupement aminé libre en β est responsable de l'empêchement catalytique ; mais dès qu'il y a substitution des atomes d'hydrogène de ce groupement par divers radicaux, la double liaison éthylénique est en quelque sorte « localisée ».

La molécule de l'ester β aminocrotonique permet en effet de concevoir les différentes formes suivantes :

$$CH_3 - C(NH_2) = CH - COOC_2H_5 \Longleftrightarrow CH_3 - C(=NH) - CH_2 - COOC_2H_5$$

$$CH_3 - CH - CH - COOC_2H_5 \quad (NH)$$

Par contre, on ne peut retrouver une pareille isomérie dans la molécule d'un ester disubstitué à l'azote, comme l'ester β diméthylaminocrotonique :

$$CH_3 - C(N(CH_3)_2) = CH - COOC_2H_5$$

et la réactivité de ce composé vis-à-vis de l'hydrogène se trouve accrue du fait que la double liaison possède dans ce cas un caractère éthylénique vrai.

Cette hypothèse se trouve d'ailleurs étayée par les résultats que nous avons obtenus, en effectuant l'hydrogénation de l'ester β aminocrotonique et des esters monosubstitués à l'azote au sein de l'anhydride acétique. La catalyse se réalise dans ce cas à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique.

L'acétylation puissante de l'anhydride acétique vis-à-vis de la fonction amine évite donc, au même titre que la substitution des atomes d'hydrogène par divers radicaux, une migration de la double liaison.

CHAPITRE III

ACIDE β AMINO *n*-VALÉRIQUE

L'acide β amino *n*-valérique :

$$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOH$$

a été préparé pour la première fois en 1926 par ANZIEGIN et GULEWITSCH (47), par réduction électrolytique de l'oxime du propionylacétate d'éthyle. Ils obtenaient un rendement de 77 %, en isolant l'acide β aminé à l'état de son sel de cuivre.

M. DECOMBE (48) montra que la réduction de l'acétylhydrazone de l'ester propionylacétique par l'amalgame d'aluminium conduit directement au β amino *n*-valérate d'éthyle avec un rendement de 54 %.

Enfin, DAKIN (49) traita l'acide propylidène-acétique par l'ammoniaque concentrée, à 125-130° pendant 24 heures. La méthode utilisée est en tous points identique à celle décrite par FISCHER (8) pour l'obtention de l'acide β amino *n*-butyrique par action de l'ammoniaque sur l'acide crotonique.

DAKIN isola l'acide β amino *n*-valérique obtenu par cette technique, par estérification. Le rendement est de 65 % en ester β aminé.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nous avons obtenu l'ester β amino *n*-valérique, avec un rendement de 80 %, par hydrogénation de l'ester γ méthyl β aminocrotonique :

$$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - COOC_2H_5$$

Reprenant la préparation de ce dernier composé, nous avons montré qu'il est possible de le préparer, avec des rendements pratiquement quantitatifs, par action d'une solution alcoolique concentrée d'ammoniac sur le propionylacétate d'éthyle.

Le plan de la partie expérimentale de ce chapitre est le suivant :

1. Préparation de l'ester γ méthyl β aminocrotonique.
2. Hydrogénation catalytique de ce composé : soit en milieu alcoolique, soit en milieu acétique.
3. Obtention de l'acide β amino *n*-valérique.

1. Préparation de l'ester γ méthyl β aminocrotonique :

Ce composé a été préparé par M. Decombe (50), qui a constaté que son obtention est beaucoup moins aisée que celle de son homologue inférieur : le β aminocrotonate d'éthyle. L'ester propionylacétique entre en effet plus difficilement en réaction avec l'ammoniac et M. Decombe a facilité l'absorption de l'ammoniac par l'ester β cétonique en solution dans l'éther, en ajoutant dans le milieu réactionnel du nitrate d'ammonium.

Nous avons préparé le propionylacétate d'éthyle en suivant la méthode de Blaise (51) : elle consiste à faire réagir le cyanacétate d'éthyle (1 mol.) sur un excès d'iodure d'éthyl-magnésium (2,25 mol.). L'ester β cétonique, que l'on isole après le traitement habituel, est souillé d'un peu de cyanacétate d'éthyle (5 % environ), qu'il est difficile d'éliminer par distillation, leurs points d'ébullition étant très voisins.

L'ester propionylacétique peut être obtenu très pur, en le

précipitant par une mixture magnésienne et en régénérant l'ester à partir de son sel de magnésium sec, par traitement à l'acide sulfurique dilué (technique de Mavrodin (52).

Une réaction effectuée sur 35 g. de cyanacétate d'éthyle, dans les conditions que nous venons d'exposer, nous a donné 24 g. de propionylacétate d'éthyle pur, distillant à 84-85° sous 16 mm. Rendement : 55 %.

A partir de cet ester, nous avons obtenu le γ méthyl β aminocrotonate d'éthyle, avec des rendements pratiquement quantitatifs, en opérant dans les conditions suivantes :

10 g. de propionylacétate d'éthyle sont additionnés de 100 cm_3 d'alcool éthylique saturé à 0° de gaz ammoniac.

La solution est abandonnée en fiole fermée pendant 48 heures à la température ordinaire.

Après ce temps de contact, nous avons éliminé, par évaporation sous pression réduite, l'excès d'ammoniac et d'alcool et nous avons obtenu par distillation 9,9 g. d'ester γ méthyl β aminocrotonique, bouillant à 128-130° sous 29 mm. (M. Decombe (50) indique 105-108° sous 10 mm.).

Remarque :

Nous avons traité directement, par l'alcool saturé d'ammoniac, l'ester propionylacétique brut provenant de la réaction de Blaise. Dans ces conditions, le cyanacétate d'éthyle donne du cyanacétamide, qu'il est facile de séparer.

Le résidu, provenant de l'élimination de l'alcool et de l'ammoniac, est alors constitué par l'ester aminoéthylénique et par du cyanacétamide. Nous l'avons repris par l'éther anhydre, dans lequel l'amide est insoluble. L'évaporation de la solution éthérée abandonne l'ester aminocrotonique pur.

2. Hydrogénation de l'ester γ méthyl β aminocrotonique :

Nous avons hydrogéné cet ester en milieu alcoolique et nous avons obtenu le β amino *n*-valérate d'éthyle. L'hydrogénation en présence d'anhydride acétique nous a donné le dérivé N-acétylé de l'ester β amino *n*-valérique.

β amino *n*-valérate d'éthyle :

$$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOC_2H_5$$

La fixation d'hydrogène, à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique, sur la double liaison de l'ester γ méthyl β aminocrotonique n'est pas totale.

Ainsi, l'hydrogénation catalytique effectuée sur 7,15 g. de cet

ester en solution dans 50 cm³ d'alcool, en présence de 5 g. de nickel de Raney, s'est arrêtée après fixation de 40 % de la quantité théorique d'hydrogène.

L'hydrogénation est cependant plus facile que dans le cas de l'ester β aminocrotonique ; en outre, dès qu'elle est conduite sous pression, elle devient très rapide à 60° et à cette température, la fixation d'hydrogène est pratiquement totale.

Après filtration du catalyseur, l'alcool est entièrement éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu, après dessiccation sur du sulfate de sodium anhydre, est rectifié. On obtient, avec un rendement de 80 %, l'ester β amino *n*-valérique, distillant à 90°-92° sous 22 mm.

(M. Decombe (48) indique Eb_{17} = 83-84° et Dakin (49) : Eb_{12} = 82-84°).

Dosage d'azote : N % trouvé : 9,56. Calculé : 9,65.

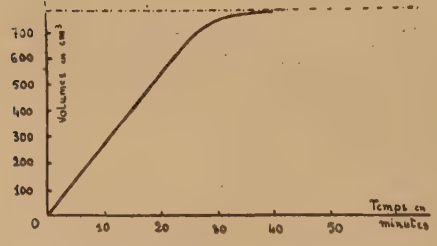
Dérivé N-acétylé de l'ester β amino *n*-valérique :

$$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH - CO - CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOC_2H_5$$

L'ester γ méthyl β aminocrotonique s'hydrogène, par contre, facilement dans les conditions habituelles de température et de pression, si l'on opère au sein de l'anhydride acétique. On obtient directement le dérivé N-acétylé de l'ester β amino *n*-valérique.

5 g. d'ester en solution dans 50 cm³ d'anhydride acétique, en présence de 5 g. de nickel de Raney, ont demandé 40 minutes environ pour la fixation totale d'hydrogène (780 cm³).

La courbe et le schéma suivants rendent compte de la marche de l'hydrogénation :



Temps en minutes	Volumes d'H fixés en cm³
10	270
20	550
30	750
40	780

Après séparation du catalyseur, l'anhydride acétique est chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu est repris par l'éther et la solution séchée sur du sulfate de sodium anhydre.

Après distillation de l'éther, on obtient 5,2 g. d'ester β amino *n*-valérique N-acétylé. Rendement : 80 %.

Liquide incolore, visqueux, distillant à 134-135° sous 2 mm. Il est soluble dans l'eau et les solvants organiques et possède les constantes suivantes :

$$d_4^{22} = 1{,}024$$

$$n_D^{23} = 1.450$$

Dosage d'azote : N % trouvé : 7,40. Calculé : 7,48

Hydrogénation du propionylacétate d'éthyle en milieu ammoniacal :

Comme dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle, l'ester propionylacétique conduit directement au β amino *n*-valérate d'éthyle, par hydrogénation catalytique en milieu ammoniacal.

10 g. de propionylacétate d'éthyle sont additionnés de 50 cm³ d'alcool absolu saturé à 0° de gaz ammoniac et, après 24 heures de contact, hydrogénés à 60° et sous 30 atmosphères, en présence de 5 g. de nickel de Raney.

Après séparation du catalyseur, le filtrat est évaporé sous pression réduite pour éliminer l'excès d'ammoniac et d'alcool. L'ester β amino *n*-valérique distille ensuite.

Cette réaction nous a fourni 7 g. d'ester β aminé, soit un rendement de 70 %.

3. Préparation de l'acide β amino *n*-valérique.

Il peut être obtenu, soit par hydrolyse aqueuse de l'ester β amino *n*-valérique, soit par hydrolyse chlorhydrique du dérivé N-acétylé du β amino *n*-valérate d'éthyle. Dans ce dernier cas, il se forme le chlorhydrate de l'acide β aminé ; celui-ci, traité par l'oxyde d'argent humide, donne l'acide β amino *n*-valérique.

a. Hydrolyse aqueuse de l'ester β amino *n*-valérique :

Par ébullition de 4 heures en présence de 10 fois son volume d'eau, le β amino *n*-valérate d'éthyle est hydrolysé. L'évaporation de la solution sous pression réduite abandonne l'acide β aminé cristallisé.

Il est dissous dans l'alcool absolu bouillant et cette solution, après concentration au bain-marie, est additionnée d'éther anhydre et abandonnée pendant 24 heures à la glacière. Les cristaux obtenus sont essorés, puis séchés dans le vide sulfurique. Le rendement de la préparation est pratiquement quantitatif.

L'acide β amino *n*-valérique est soluble dans l'eau et l'alcool,

insoluble dans l'éther. Il fond à 185° (bloc). (D'après Anziegin (47) : F = 178-179° et Dakin (49) : F = 185°).

b. Hydrolyse chlorhydrique du dérivé N-acétylé de l'ester, β amino *n*-valérique :

Ce composé chauffé pendant 4 heures avec 5 fois son volume de ClH dilué de son volume d'eau donne le chlorhydrate de l'acide β amino *n*-valérique.

Nous l'avons dissous dans l'alcool et précipité par l'éther anhydre. Il est légèrement hygroscopique. F = 105-106° (bloc).

Dosage de chlore : Cl % trouvé : 23,28. Calculé : 23,12.

Traité par l'oxyde d'argent humide, selon la technique habituelle, il donne l'acide β amino *n*-valérique qui, après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, est identique à celui décrit précédemment.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des recherches dont l'exposé vient d'être fait dans les pages précédentes, il est possible de dégager les conclusions suivantes :

1. Nous avons mis au point une méthode de synthèse des esters β aminés de formule de constitution : $R - CH(NH_2) - CH_2 - COOC_2H_5$, par hydrogénation catalytique des esters éthyléniques β aminés correspondants.

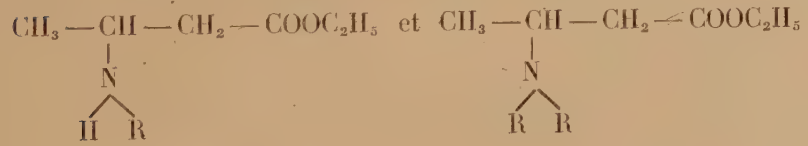
Ce procédé de préparation présente les avantages suivants :

a. facilité d'obtention de la matière première, qui n'est autre que les esters β cétoniques.

b. réaction aisée de la solution alcoolique d'ammoniac sur ces composés qui fournit, avec des rendements quantitatifs, les β amino esters à fonction éthylénique : $R - C(NH_2) = CH - COOC_2H_5$.

c. excellents rendements (de l'ordre de 80 %) obtenus dans l'hydrogénation catalytique de ces dérivés éthyléniques, qui conduit directement aux esters β aminés.

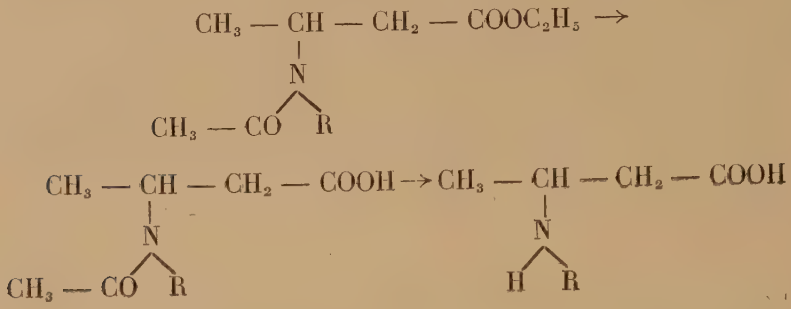
2. Nous avons préparé quelques esters β amino *n*-butyriques N-substitués, répondant aux formules de constitution :



par hydrogénation catalytique en milieu alcoolique des esters aminocrotoniques correspondants.

Si la catalyse est réalisée en milieu acétique, cette réaction conduit aux dérivés acétylés à l'azote de ces esters. L'hydrolyse

ménagée de ces derniers fournit d'abord les acides β aminés N-acétylés, puis les acides aminés eux-mêmes :



3. La fixation d'hydrogène sur la liaison du type crotonique a été étudiée à l'occasion de divers composés où des substituants étaient présents en position β et nous avons examiné le rôle joué par la nature de ces substituants.

Ainsi, la présence d'un groupement aminé libre en β ralentit considérablement l'hydrogénation ; celle-ci, en effet, ne peut s'effectuer sous la pression atmosphérique, à la température ordinaire.

Par contre, la substitution par différents radicaux alcoylés ou arylés des atomes d'hydrogène à l'azote détermine une modification appréciable de la vitesse d'hydrogénation ; celle-ci devient plus grande, quand il s'agit d'esters disubstitués à l'azote.

Ces résultats ne sont pas en accord avec ce que l'on peut attendre si l'on fait appel à la notion d'encombrement stérique (*). Il nous a semblé très plausible d'admettre que cet effet d'intervention de radicaux se traduit par une « localisation » de la double liaison, qui reprend, en somme, son caractère éthylénique vrai. Ainsi se trouveraient évitées les isoméries amine-imine de l'ester β aminocrotonique et des esters β aminocrotoniques monosubstitués à l'azote.

(*) Fait que nous avons déjà mentionné dans l'introduction de ce travail.

COMPOSÉS NOUVEAUX PRÉPARÉS AU COURS DE CE TRAVAIL

ESTER ÉTHYLIQUE DE L'ACIDE ββ' IMINODIBUTYRIQUE.

CHLORHYDRATE DE L'ESTER β PHÉNYLAMINO *n*-BUTYRIQUE.

DÉRIVÉ N-ACÉTYLÉ DE L'ESTER β MÉTHYLAMINO *n*-BUTYRIQUE.

DÉRIVÉ N-ACÉTYLÉ DE L'ESTER β PHÉNYLAMINO *n*-BUTYRIQUE.

DÉRIVÉ N-ACÉTYLÉ DE L'ESTER β BENZYLAMINO *n*-BUTYRIQUE.

DÉRIVÉ N-ACÉTYLÉ DE L'ESTER β AMINO *n*-VALÉRIQUE.

DÉRIVÉ N-ACÉTYLÉ DE L'ACIDE β PHÉNYLAMINO *n*-BUTYRIQUE.

DÉRIVÉ N-ACÉTYLÉ DE L'ACIDE β BENZYLAMINO *n*-BUTYRIQUE.

MÉTHYL-2 HYDROXY-4 DIHYDROQUINOLÉINE et son picrate.

Ajoutons que nous avons précisé les constantes physico-chimiques de quelques composés, qui n'avaient pu être obtenus à l'état pur, comme les chlorhydrates des acides β amino *n*-butyrique et β amino *n*-valérique.

Bibliographie

1. Lebedev (S.-V.), Kobliansky (G.-G.) et Yakubchik (A.-O). — *J. Chem. Soc.*, 1925, *127*, 421.
2. Dupont (G.). — *Bull. Soc. Chim. France*, 1936, *3*, 1021.
3. Durland (J.-R.) et Adkins (H.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, *60*, 1501.
4. Wojcik (B.) et Adkins (H.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1934, *56*, 2424.
5. Paul (R.). — *Bull. Soc. Chim. France*, 1940, *7*, 310.
6. Décombe (J.). — *Ann. Chim.*, 1932, *18*, 127.
7. Engel (R.). — *C. R.*, 1888, *106*, 1677.
8. Fischer (E.) et Roeder (G.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1901, *34*, 3755.
9. Curtius (T.). — *J. prakt. chem.*, 1904, *70*, 204.
10. Stadnikow (G.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1911, *44*, 46. (*Chem. Zentralb.*, 1909, *4*, 1988).
11. Fischer (E.) et Scheibler (E.). — *Ann.*, 1911, *383*, 338.
12. Fichter (F.) et Labhardt (H.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1902, *42*, 4714.
13. Philippi (E.) et Spenner (E.). — *Monatsh.*, 1915, *36*, 103.
14. Philippi (E.) et Galter (E.). — *Monatsh.*, 1929, *51*, 255.
15. Morsch (K.). — *Monatsh.*, 1932, *60*, 50-68.
16. Pernin (J.). — *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1946.
17. Gulewitsch (W.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1924, *57*, 1648.
18. Anziegin (A.) et Gulewitsch (W.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1926, *158*, 34.
19. Fischer (E.) et Groh (R.). — *Ann.* 1911, *383*, 363.
20. Décombe (J.). — *Ann. Chim.*, 1932, *18*, 133 ; *C. R.*, 1930, *190*, 268.
21. Weidel (R.) et Roithner (E.). — *Monatsh.*, 1896, *17*, 184.
22. Karrer (P.) et Widmer (A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1926, *9*, 886.
23. Takahashi (T.). — *Helv. Chim. Acta*, 1926, *9*, 892.
24. Duisberg (C.). — *Ann.*, 1882, *213*, 171 ;
    Collie (N.). — *Ann.*, 1884, *226*, 298 ;
    Conrad (M.) et Epstein (W.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1887, *20*, 3054.
25. Mentzer (C.) et coll. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1945, *12*, 166.
26. Auwers (K.) et Susemihl (S.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1930, *63*, 1072.
27. Glickman (S.-A.) et Cope (A.-C.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, *67*, 1017.
28. Kuckert (O.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1885, *18*, 618.
29. Decombe (J.). — *Ann. Chim.*, 1932, *18*, 117-120 et 144-148.

30. Knorr (L.) et Limpach (L.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1887, *20*, 1397.
31. Spath (E.) et Papaioanou (G.). — *Monatsh.*, 1929, *52*, 132.
32. Mohlau (R.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1894, *27*, 3376.
33. Wislicenus (W.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1898, *31*, 3154.
34. Knoop (F.) et Œsterlin (H.). — *Z. Physiol. chem.*, 1925, *148*, 309.
35. Skita (A.) et Wulff (C.). — *Ann.*, 1927, *453*, 195.
36. Hoffmann-La Roche. — *Brevet anglais* n° 488.702 du 12/7/1938.
37. Hoffmann-La Roche. — *Brevet allemand* n° 704.849 du 6/3/1941 ;
Brevet suisse n° 208.876 du 1/6/1940.
38. Bruylants (P.). — *Bull. Soc. Chim. Belgique*, 1923, *32*, 256.
39. Scheibler (H.) et Magasanik (J.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1915, *48*, 1813.
40. Breckpot (R.). — *Bull. Soc. Chim. Belgique*, 1923, *32*, 412.
41. Stœrmer (R.) et Robert (E.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1922, *55*, 1035.
42. Balbiano (L). — *Gazz. Chim. Italiana*, 1880, *10*, 137.
43. Schiff (H.). — *Ann.*, 1901, *317*, 302.
44. Michael (A.). — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1900, *33*, 3766.
45. Organic Synthèses. — *23*, 27.
46. Perkin (W.). — *J. Chem. Soc.*, 1896, *69*, 1471.
47. Anziegin (A.) et Gulewitsch (W.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1926, *158*, 35.
48. Decombe (J.). — *Ann. Chim.*, 1932, *18*, 135.
49. Dakin (H.). — *J. biol. Chem.*, 1933, *99*, 531.
50. Decombe (J.). — *Ann. Chim.*, 1932, *18*, 120.
51. Blaise (E.). — *C. R.*, 1901, *132*, 978.
52. Mavrodin (A.). — *Thèse Doct. Sc. phys.*, Paris, 1928, 34.

DEUXIEME THESE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

LE DEUTÉRIUM EN CHIMIE ORGANIQUE

Vu : *Le Président de la Thèse,*

M. SOMMELET.

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,*

R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH.